

1958

Josef Braun



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0086

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. Egon Keining

ÜBER DIE HAUTBLASENBILDUNG.

DAS VERHALTEN DER FREIEN PENTOSEN IM BLUTSERUM

UND IM BLASENINHALT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

JOSEF BRAUN

Zahnarzt

Plochingen

1958



Dekan: Prof. Dr. H. Lossen
Referent: Priv. -Doz. Dr.med. O. Braun-Falco
Korreferent: Prof. Dr. med. E. Keining

Datum des Diploms 18. Feb. 1959

INHALT

	Seite
Einleitung	1
I. Der Blasenbildungsmechanismus	2
II. Die Genese der Blasenflüssigkeit	8
III. Der Blaseninhalt	10
IV. Material und Methodik	20
V. Ergebnisse	28
VI. Besprechung der Ergebnisse	33
Zusammenfassung	35
Literatur	36

EINLEITUNG

In der dermatologischen Forschung der letzten Jahrzehnte nimmt die Erforschung der bullösen Dermatosen im engeren Sinne, das heißt der Hauterkrankungen, bei denen die Blase zum integrierenden Bestandteil der primären Morphe gehört, einen bedeutenden Platz ein.

Bei der Herpesgruppe konnte die Virusforschung viele Fragen der Ätiologie, der Virusstämme, der Serologie und Immunologie weitgehend klären. Bei den auf erblicher Grundlage entstehenden blasenbildenden Leiden brachten die genaue Analyse des Erbganges, neue klinische Beobachtungen und neue Methoden der Laboratoriumsforschung zahlreiche wertvolle Erkenntnisse. Ebenso sind unverkennbare Fortschritte bei den bullösen Dermatosen auf dem Boden von Toxicodermien und Allergien erzielt worden. Die Bemühungen zur Aufklärung der Ätiologie und Pathogenese der Pemphigus-Gruppe blieben dagegen bis heute ohne Erfolg.

Neben ätiologischen und pathogenetischen Fragen steht die Pathomechanik der Blasenbildung im Mittelpunkt der Erörterungen. Zahlreiche Mitteilungen sind Zeugen für das ständig wachsende Interesse an den heute noch weitgehend ungeklärten Vorgängen, die einerseits für die verschiedenen Blasentypen charakteristische, histologische Veränderungen hervorrufen, andererseits die Ansammlung der Blasenflüssigkeit zur Folge haben.

Die große Zahl der Veröffentlichungen zu diesem Thema gab uns den Anlaß, die diesbezügliche wichtigste Literatur zu sichten. In Anbetracht der histologischen Veränderungen, die das charakteristische Bild der Acantholyse liefern, war es naheliegend, das Verhalten der freien Pentosen in der Flüssigkeit acantholytischer Blasen zu untersuchen. Der eigenartige Dissoziationsprozeß in der Stachelzellschicht - verbunden mit Zelldegeneration, Auslösung einzelner Zellen aus dem Zellverband und der Zelluntergang läßt in der Flüssigkeit acantholytischer Blasen ein vermehrtes Auftreten von Zell- bzw. Kernzerfallsprodukten, insbesondere freie Pentosen, vermuten. Des weiteren erschien uns von einigem Interesse, die Konzentration freier Pentosen in der Blasenflüssigkeit und Blutserum zu vergleichen.

I. DER BLASENBILDUNGSMECHANISMUS

Die Hauptaufgabe der funktionellen Pathologie ist die Aufklärung der Bedingungen, unter welchen die Entwicklung der Elementarerscheinungen vor sich geht. Unter diesen Vorgängen scheint der Mechanismus der Blasenbildung dem Studium besonders leicht zugänglich zu sein. Die Ergebnisse der in dieser Richtung geführten Experimente und pathohistologischen Untersuchungen dürfen zum großen Teil als gesichert angesehen werden. Für die endgültige Aussage reichen die gefundenen Momente noch nicht aus. Der Bildungsmechanismus intra- bzw. subepidermaler Blasen ist heute noch weitgehend ungeklärt.

1. Intraepidermale Blasen

Berücksichtigt man neben der Lokalisation die pathohistologischen Merkmale, so gestatten diese, unter den intraepidermalen Blasen eine besondere Einteilung zu treffen.

- a) Die Spaltbildung, als Folge der Acantholyse (15), einer mit Verlust der Interzellularbrücken einhergehenden Degeneration der Stachelzellen (18).
- b) Ein- oder mehrkammrige Bläschen intraepidermaler Lokalisation. Letztere lassen im histologischen Bild die Acantholyse vermissen und gehen, vornehmlich die mehrkammrigen, aus einem herdförmigen interzellulären Ödem (Spongiose) oder intrazellulärem Ödem mit Zelluntergang hervor (52).

a. Acantholytische Blasen

In früheren und auch neueren Mitteilungen wird oft die Meinung vertreten, die Ursache der acantholytischen Blasenbildung sei in entzündlichen Exsudationen aus dem Papillarkörper zu suchen (22), (37), (47), (58), (59).

Entgegen der Ansicht, die die Bildung acantholytischer Blasen mit der vasomotorischen Reaktion in Zusammenhang bringt, stellt schon vor Jahrzehnten Auspitz (3) den "kachektischen Zustand des Epithels" in den Vordergrund. Kyrle (44) nimmt als einzige Veranlassung zur Hautblasenbildung degenerative Läsionen der Epidermiszellen infolge Störungen der Zelltrophy an. Nach Pawlow (57) wird die Blasenbildung von einer primären Festigkeitsläsion der Epidermiszellen, der Acantholyse, eingeleitet. In seinen bedeutenden histologischen Arbeiten bringt Civatte (15) besonders klar zum Ausdruck, daß der Hohlraum durch Einriß in den mittleren Lagen der Stachelzellschicht oder über der Keimschicht entsteht. Diese oder mehrere Epithel-

lagen bleiben nach Fasotte (20) an der Cutis haften. Sowohl Civatte (15) als die Mitteilungen von Rock und Whimster (67), Szodoray und Mitarbeitern (77), (78), Dupont (18), Director (17), Brennan (13) und Lever (46) heben besonders hervor, daß der Blasenbildung der Verlust der Kontinuität des Zellverbandes, die Acantholyse, vorausgeht.

Die experimentelle Klärung der Bedingungen, denen beim Zustandekommen acantholytischer Blasen eine Bedeutung zukommen könnte, wird in zahlreichen Veröffentlichungen erörtert.

Hahn und Schröder (32) halten es für ausgeschlossen, daß Gefäßreaktionen intraepidermale Blasen erzeugen könnten. Sie ziehen die verminderte Versorgung der Epidermis mit Sauerstoff als mögliche Ursache der Blasenbildung in Betracht. In Erweiterung dieser Folgerung weisen Vámos und Mitarbeiter (85) darauf hin, daß viele Momente den gestörten Oxydationsprozeß der Zellen als ein gemeinsames pathomechanisches Prinzip der Blasenbildung erscheinen lassen. Der gestörte Sauerstoffstoffwechsel der Epidermiszellen könnte nach Szodoray und Mitarbeitern (77), (78) die Entstehung osmotisch wirksamer Substanzen begünstigen. Der gegenüber subepidermale Blaseninhalt erhöhte Eiweißgehalt und die stärkere Gefrierpunktniedrigung werden in diesem Sinne gedeutet. Die Bedeutung des erhöhten kolloid-osmotischen Druckes in der Epidermis bei gleichzeitiger Lockerung des Zellverbandes wird auch von Stüttgen (76) hervorgehoben. Aus dem gegenüber subepidermale Blaseninhalt erhöhten Eiweißgehalt der acantholytischen Blasenflüssigkeit ziehen sowohl Szodoray und Mitarbeiter (77), (78) wie Beek (5) die Folgerung, daß bei der Acantholyse die primäre Schädigung an der Epidermis angreift.

MacCardle und Mitarbeiter (48) messen den Störungen im Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System für die Blasenbildung große Bedeutung zu. Die Hydrolyse der Hyaluronsäure nach Aktivierung ihres Fermentes setzt Wasser in Freiheit und vermindert oder vernichtet die Festigkeit der interzellulären Kittsubstanz. Solche Störungen könnten einerseits im Gleichgewicht beider Substanzen bestehen, andererseits wäre es möglich, daß exogene Faktoren über eine Funktionsänderung dieses Systems an der Haut wirksam werden. Baló und Mitarbeiter (4) trafen unter dem Blasenboden, also an Orten angenommener vermehrter Hyaluronidase-Aktivität, die Mastzellen, Elemente, die bekanntlich an der Hyaluronsäure- und Heparinproduktion beteiligt sind, vermehrt an.

Gegen die Ansicht von MacCardle und Mitarbeiter (48) sprechen die Befunde von Hunt und Minot (36). Sie konnten weder in der (Pemphigus-)

Haut noch im Blaseninhalt eine erhöhte Hyaluronidase-Aktivität oder ein zu wenig an Hyaluronsäure feststellen. Von Braun-Falco und Geimer (6) wird darauf hingewiesen, daß im Experiment der jeweilige Polymerisationszustand der Interzellulärsubstanz den Hyaluronidase- bzw. Antihyaluronidase-(Heparin) Effekt zu bestimmen scheint. Auch im Heparintoleranztest vermißt Braun-Falco (7) (bei Pemphigus) meist eine Heparinresistenz. Zingsheim und Lange (95) zeigen, daß der vorinjizierte Inhalt acantholytischer (Pemphigus-) Blasen den Spreading-Effekt sogar hemmt.

Die von einer Reihe experimenteller Ergebnisse gestützte Ansicht, nach der dem primären Ereignis der Blasenbildung, der Acantholyse, eine enzymatische Proteolyse zugrunde liege, gewinnt neuerdings immer mehr an Bedeutung. So konnte Zamecnik (94) im Brandblaseninhalt eine hautspezifische Peptidase nachweisen. Möglicherweise wird diese aus den geschädigten Epidermiszellen in Freiheit gesetzt. Stoughton (73) isolierte aus dem Stuhlfiltrat von an ulceröser Colitis Erkrankten ein Enzym, das mit formalinfixierter normaler Haut bebrütet, histologische Bilder mit primärer Acantholyse und sekundärer Blasenbildung lieferte. Wells und Babcock (89) gelang in der frisch präparierten Epidermis die Darstellung eines von ihnen "epidermo-Protease" bezeichneten Enzyms. Paschoud, Schmidli, Keller (56) fanden in der normalen menschlichen Haut neben einer nur geringgradig aktiven Endopeptidase die Exopeptidasen Leucylglycin-, Alanyl-glycin-, Glycylglycin-Dipeptidasen und eine wahrscheinlich uneinheitliche Tripeptidase. In den acantholytischen (Pemphigus-) Blasen fand Braun-Falco (9) eine Amino-peptidase-Aktivität, die besonders in der Blasendecke, aber auch in den seitlichen Anteilen der Blasenbildung ungewöhnlich stark ausfiel. Unter dem Stratum corneum der scheinbar gesunden Haut ist die Reaktion ebenfalls nachweisbar. Die auffallend starke Reaktion in den entzündlichen Infiltraten der oberen Cutisschichten wird von ihm vorwiegend auf die große Amino-peptidase-Aktivität der Lymphozyten zurückgeführt.

Diese histochemischen Ergebnisse veranlaßten Braun-Falco und Salfeld (10), (11), die Leucin-Amino-peptidase-Aktivität (LAP) auch im Blutserum und in der Blasenflüssigkeit zu untersuchen und zu vergleichen. Sie machten die Beobachtung, daß bei Dermatosen, welche in ihrem klinischen Bild durch das Auftreten von Blasen bzw. Bläschen gekennzeichnet sind, eine mehr oder minder starke Erhöhung der LAP-Aktivität im Blut faßbar wird. Die Ausdehnung und Aktivität der Hautveränderungen scheint dabei in direkter Beziehung zum Grade der LAP-Aktivität im Blutserum zu stehen.

Der Vergleich der LAP-Aktivität im Blutserum und Cantharidenblaseninhalt

läßt in der Regel im letzteren eine geringere Fermentaktivität erkennen. Nach Ansicht der Autoren (11) liegt diesem Verhalten möglicherweise die veränderte Eiweißzusammensetzung der Cantharidenblasenflüssigkeit zugrunde. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei *Pemphigus vulgaris*, obwohl hier eine gegenüber den Normalwerten deutlich erhöhte Ferment-Aktivität im Blutserum und Spon-tanblaseninhalt angetroffen wurde.

Rothman (68) diskutiert zwei Möglichkeiten, wie diese in der Haut normalerweise inaktiven proteolytischen Enzyme aktiviert werden: die unmittelbare Freisetzung aus den Epidermiszellen bzw. die Zerstörung oder Inaktivierung eines möglicherweise vorhandenen Enzyminhibitors durch den schädigenden Agens.

Nach Braun-Falco (9) liegt die Vermutung nahe, daß der erhöhten Enzymaktivität die Inaktivierung eines physiologisch vorhandenen Enzyminhibitors zugrunde liegt, da normalerweise in der Epidermis Aminopeptidase nur im Stratum basale nachweisbar ist, nicht aber in den übrigen Schichten der Epidermis.

b. Nichtacantholytische Blasen

Seit den bedeutenden Mitteilungen von Hahn (30) und seinen Mitarbeitern (32), (33), (34) rückte auch bei diesem Blasentyp die nichtentzündliche Genese in den Vordergrund der Betrachtungen.

Die Beobachtung Hahns (31), daß wässrige Carbamidlösungen kurzfristig intraepidermale Blasen zu erzeugen vermögen, eröffnete neue experimentelle Möglichkeiten.

Die Bestimmung der Blasenschwelle, das heißt derjenigen Harnstoffkonzentration, die eben noch Hautblasen zu erzeugen vermag, gestattet ihm und seinem Mitarbeiter Schröder (32), die Bereitschaft der Haut zur Blasenbildung unter verschiedenen Bedingungen zu ermitteln. Sie konnten zeigen, daß nach Abdrosselung der arteriellen Blutzufuhr, durch mechanischen Außendruck auf die Haut, bei mit Cyanose einhergehender Circulationsschwäche und nach dem Tod die Bereitschaft der Haut zur Blasenbildung vergrößert wird. Ferner bringen sie den hemmenden Einfluß der Entzündung auf die Blasenbildung zum Ausdruck. Als primäres Ereignis der Blasenbildung wird von ihnen die Spaltbildung in der Epidermis hingestellt, ihre entzündliche Genese abgelehnt und die verminderte Versorgung der Epidermis mit Sauerstoff als eine mögliche Ursache der Blasenbildung in Betracht gezogen.

Nach der Auffindung weiterer blasenerzeugender Substanzen von verschiedener chemischer Konstitution gelangen Hahn und Taeger (33) zu der Annahme, daß diese durch einen gemeinsamen, auf bestimmte Epidermiszellen im Stratum granulosum gerichteten Faktor wirksam werden.

Dem gestörten Oxydationsprozeß der Zellen wird von Vámos und Mitarbeitern (85) große Bedeutung beigemessen. Die starke Beeinträchtigung der Zellatmung durch Vesikantien wird von Stüttgen (75) experimentell bestätigt. Da die Hemmung der Zellatmung auch den entzündungserregenden Substanzen eigen ist, und die Entzündung selbst hemmend auf die Blasenentstehung wirkt, gelangt Stüttgen zu der Auffassung, daß die Pathomechanik der Blasenbildung neben der gestörten Zellatmung noch andere Charakteristika aufweisen muß.

So werden von Mac Cardle und Mitarbeitern (48) die Störungen im Hyaluronsäure-Hyaluronidasegleichgewicht als Ursache der Blasenbildung angesehen. Nach vorinjizierter Hyaluronidase konnten Braun-Falco und Geimer (6) die Bereitschaft der Haut zur Blasenbildung vergrößern. Sie betonen aber, daß der Hyaluronidaseeffekt vom jeweiligen Polymerisationszustand der Interzellularsubstanz stark beeinflußt wird.

Die enzymatische Proteolyse gewinnt seit den Mitteilungen von Zamecnik (94), Stoughton (73), Wells und Babcock (89), Paschoud, Schmidli, Keller (56) auch für den Bildungsmechanismus intraepidermaler Blasen an Bedeutung.

Braun-Falco (8) gelang in den Arealen beginnender Bläschenbildung der histochemische Nachweis einer vermehrten Aminopeptidaseaktivität. Er vermutet, daß die beobachtete starke Reaktion als Hinweis für einen vermehrten Eiweißabbau, verbunden mit Auflösung der Tonofibrillen und Interzellularbrücken gedeutet werden könnte. Bei bereits entstandenen Bläschen ist in den Zellen unterhalb des Blasenbodens die größte Aminopeptidaseaktivität nachweisbar, wodurch ein Gegensatz zu den acantholytischen Blasen augenscheinlich wird.

Den histochemischen Befunden entsprechend konnten Braun-Falco und Salfeld (11) auch in der Flüssigkeit spongiotischer Bläschen eine LAP-Aktivität antreffen, die die des Blutserums bei weitem überragt. Sie sind daher der Annahme, daß die LAP in den Zellen des Stratum spinosum in inhibierter Form vorliegt, und wie Braun-Falco (8) schon in einer früheren Arbeit nachwies, erst nach Inaktivierung des Enzyminhibitors in Freiheit gesetzt wird.

2. Subepidermale Blasen

Das histologische Charakteristikum dieser mono- oder multiloculären Spaltbildung ist die Loslösung der Epidermis von der Cutis. Das Dach der Blase wird von der meist unveränderten Epidermis, der Boden von der exsudativ-entzündlich veränderten Cutis gebildet (15).

Die Trennung der Epidermis von der Cutis wird nach Civatte (15) in Übereinstimmung mit Percival und Hannay (58), (59), Rock und Whimster (67), Director (17), Stüttgen (76) - in Verbindung mit einer Schädigung - durch den erhöhten Druck des Exsudates herbeigeführt.

Die Übereinstimmung der Autoren, daß die Trennung der Epidermis von der Cutis durch mechanische (hydromechanische) Kräfte erfolgt, steht mit der Auffassung Rothmans, der den Zusammenhalt zwischen Epidermis und Cutis vorwiegend auf mechanische Kräfte zurückführt, im Einklang (68).

Die primäre Schädigung, die die Schwächung dieser Kräfte zur Folge hat, greift nach Szodoray und Mitarbeitern (77), (78), ferner nach Beek (5), an den Gefäßen an. Von Percival und Hannay werden neben Lockerung der Gewebekohäsion unklarer Genese Faktoren, die das kapilläre Filtrat auf die Epidermis-Corium-Grenze lokalisieren, in Erwägung gezogen (58), (59).

Everall und Reed (19) konnten in Dermatitis-herpetiformis-Dühring-Fällen unter dem Elektronenmikroskop eigenartig aufgefaserte kollagene Fibrillen und daneben amorphe Massen beobachten. Diese Befunde konnten nicht nur in den Blasen, sondern auch in der äußerlich unveränderten Haut des gleichen Patienten erhoben werden. Sie sind daher der Ansicht, daß der Initialprozeß seinen Anfang im Corium nimmt.

Die Verminderung oder Vernichtung der Festigkeit der Kittsubstanz wird von MacCardie, Baumberger und Herold (48) als die Folge der Störung im Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System gedeutet und die Blasenbildung als das Resultat eines lokalisierten Hyaluronidase-Effektes hingestellt. Nach Oberste-Lehn (54), (55) ist die an der Leichenhaut mittels Hyaluronidase ausgeführte experimentelle Trennung der Epidermis von der Cutis von großer Ähnlichkeit mit der blasenbildenden Epidermolysis der lebenden Haut. An Hand des Heparintoleranztestes wurden die Störungen in der interzellulären Grundsubstanz auch von Braun-Falco (7) in Erwägung gezogen. Die in bestimmten Fällen in vitro und vivo beobachtete Heparinresistenz kann möglicherweise als Ausdruck für die Inaktivierung der Hyaluronidase gewertet wer-

den. Braun-Falco und Geimer (6) sind aber der Ansicht, daß der Hyaluronidase-Effekt vom jeweiligen Polymerisationszustand der interzellulären Grundsubstanz weitgehend mitbestimmt wird.

Ein Mangel an Hyaluronsäure könnte nach Plenert (61) sowohl von qualitativer als von quantitativer Natur sein. Gleichwohl zieht er die Möglichkeit der unzureichenden Hemmung der Hyaluronidase und der gestörten Heparinsynthese in Betracht.

Nach den Mitteilungen von Zamecnik (94), Stoughton (73), Wells und Babcock (89), ferner Paschoud, Schmidle, Keller (56) erhebt sich die Frage, ob der enzymatischen Proteolyse auch bei der subepidermalen Blasenbildung eine Bedeutung zukommt.

Nach Rothman (68) ist es zur Zeit noch nicht bekannt, ob das Enzym bei der Trennung der Epidermis von der Cutis durch Depolymerisation der Mucopolysaccharide oder durch Proteolyse der Kollagene wirksam wird. Braun-Falco (8) vermutet, daß die in der normalen Haut beobachtete, auffällige Aminopeptidase-Aktivität am Stratum basale und in den unteren Stratum spinosum-Lagen für die subepidermale Blasenbildung von Bedeutung sein könnte. Auch die Peptidationsversuche Plenerts (61), durchgeführt mit dem Inhalt von Epidermolysis-bullosa-hereditaria-Blasen, lassen auf die Mitbeteiligung der enzymatischen Proteolyse schließen. Ein mittelbarer Zusammenhang mit der Wirkungsweise der Hyaluronidase ist nach Plenert durchaus denkbar.

Im Blasenserum subepidermaler Blasen gelang Braun-Falco und Salfeld (11), eine gegenüber dem Blutserum deutlich erhöhte LAP-Aktivität nachzuweisen. Nach Ansicht der Autoren dürfte die hohe Enzymaktivität zum Teil auf eine Freisetzung von LAP aus den Granulo- und Lymphozyten zurückzuführen sein, die ebenfalls eine hohe LAP-Aktivität aufweisen.

II. DIE GENESE DER BLASENFLÜSSIGKEIT

Die auffälligste Erscheinung der Blasenbildung ist die plötzliche Ansammlung größerer Flüssigkeitsmengen in der Haut.

Die Flüssigkeit besteht nach Thomas und Arnold (81) aus einem nur wenig veränderten Gewebssaft. Gänsslen (25) sowie Wohlgemuth und Scherk (91) leiten die Blasenflüssigkeit nur zu einem gewissen Teil aus dem Gewebe, zum anderen Teil aus dem Blute ab.

Auf Grund der großen Ähnlichkeit in der chemischen Zusammensetzung mit dem Blutserum ist Urbach (84) der Überzeugung, daß die Blasenflüssigkeit vom Blut geliefert wird.

Für die Herkunft der Blasenflüssigkeit wurden demnach drei Möglichkeiten in Erwägung gezogen: a) aus dem Gewebe, b) aus dem Blut und Gewebe, c) aus dem Blute. Von diesen drei Möglichkeiten wird heute letzterer der Vorzug gegeben (35).

So gelangen auch Leinbrock (45) nach Rest-N Bestimmungen, ferner Percival und Hannay (59) nach Konzentrations- und Leitfähigkeitsmessungen zu der Ansicht, daß die Blasenflüssigkeit ein kapilläres Filtrat darstellt.

Weniger als die Herkunft ist der physikalisch-chemische Mechanismus der Flüssigkeitsansammlung bekannt.

Nach Flarer (21) bezeichnet die Ansammlung der Blasenflüssigkeit die Wiederherstellung des physikalisch-chemischen Gleichgewichtes, welches durch die veränderte Kapillardurchlässigkeit gestört wurde. Perutz und Klein (60) und später Richter (64) vermochten aber zu zeigen, daß die, gleich Flarer, auch von Hahn und Taeger (34) angenommene einfache osmotische Genese der Blasenflüssigkeit nicht aufrechterhalten werden kann. Insbesondere sind es die Elektrolyte, deren Verhalten im Widerspruch zu den osmotischen Gesetzen stehen. Nach Anwendung des Donnan'schen Gleichgewichtsgesetzes konnten sie vielfach die Beobachtung machen, daß die Ca , Mg , Na - und K -Ionenkonzentrationen häufig höher als ihr entsprechender dialysabler Serumanteil lagen. Nach gleichzeitiger Bestimmung des Eiweißgehaltes konnte Richter (64) den Schluß ziehen, daß das Verhalten der Elektrolyte vom Kolloidgehalt des Serums und Blaseninhaltes weitgehend beeinflusst wird.

Nach Szodoray und Mitarbeitern (77) könnten osmotisch wirksame Substanzen, die aus den geschädigten Zellen herausgetreten sind, das Einstromen der Flüssigkeit begünstigen. Der nach ihren Messungen im Anfang der Blasenbildung um ein Geringes höhere osmotische Druck könnte auch nach Percival und Hannay (59) den Anlaß zur Exsudation geben. Es wird von ihnen durchaus für möglich gehalten, daß dieser zu Beginn der Blasenbildung noch größer als in den gefüllten Blasen ist.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß die vermehrte Interzellulärflüssigkeit der Spongiose nach Rothman (68) unwahrscheinlich von den geschädigten Blutgefäßen der Cutis stammt. Nach Braun-Falco (8) wäre es durchaus denkbar, daß durch die geschädigten Zellmembrane Elektrolyte austreten und dadurch einen Flüssigkeitsaustritt aus den Zellen bewirken könnten.

III. DER BLASENINHALT

Der Untersuchung leicht zugänglich, im Experiment mittels Vesikantien beliebig erzeugbar, ist die gewöhnlich seröse, klare, leicht gelbliche, zuweilen aber trübe Blasenflüssigkeit seit jeher Gegenstand zahlreicher Vergleiche mit dem Blut und anderen Körperflüssigkeiten. Zur Gewinnung des Blaseninhaltes findet neben Heranziehung spontan entstandener Blasen die mit Thomas und Arnold (81) fast gleichzeitig veröffentlichte "Blasenmethode" Gänsslens (24) die häufigste Anwendung. Die seit altersher bekannte blasenziehende Wirkung des Cantharidins - in Form des Cantharidinpflasters - wird bei dieser Methode ausgenutzt. Die nach den Untersuchungen Stüttgens (75) acantholytische Cantharidinblase enthält in den meisten Fällen ausreichende Flüssigkeitsmengen für die Untersuchung.

In der Blasenflüssigkeit spontaner und künstlich erzeugter Blasen lassen sich die gelösten und körperlichen Elemente des Blutes auffinden. Während die Konzentration der gelösten Stoffe im Serum und Blaseninhalt gewisse Parallelität aufweist, bietet das Zellbild des Blaseninhaltes ein äußerst wechselvolles Bild.

1. Zelluläre Bestandteile

Das Zellbild der Cantharidenblase ist außerordentlichen Schwankungen unterworfen. Kauffmann (39) fand neben Blasenflüssigkeiten, die außer den stets vorhandenen neutrophilen Granulozyten durch großen Reichtum an lymphohistiozytären Elementen ausgezeichnet waren, solche, die große Mengen eosinophiler Zellen enthielten.

In anderen Fällen waren nur neutrophile Granulozyten nachweisbar. An klinisch Gesunden konnte 4200 - 32 000/ccm Blasenflüssigkeit gezählt werden. Bei weitaus überwiegender Zahl neutrophiler Granulozyten sind die ungranulierten basophilen Zellen mit $1\frac{1}{2}$ - 8%, die Eosinophilen mit 0 - $3\frac{1}{4}$ % vertreten. Nach Hahn und Taeger (34) sind unter den lymphohistiozytären Elementen 8 - 36% phagozytär.

Neumann (53) ermittelte im ccm-Blaseninhalt 3000 - 8000 zum größten Teil neutrophile Granulozyten neben einzelnen eosinophilen Zellen. Lymphozyten konnte er nicht beobachten.

Die Ansicht Kauffmanns (40), daß das Zellbild der Cantharidenblase unabhängig vom Blutbild sich nach eigenen immunbiologischen Gesetzen verändert, wird von Hahn und Taeger (34) nicht geteilt. Vielmehr konnten

sie, ferner Sonnenfeld und Leffkowitz (71), beobachten, daß das Zellbild der Cantharidenblase weitgehend von der Zeit ihres Bestehens abhängig ist.

Eine zahlenmäßige Abhängigkeit der Leucozyten der Cantharidenblase von denen des Blutes konnte weder von Hahn und Taeger (34) noch von Theiss (80) mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang sind die Epithelzellen (34), (39), (53), die nach Steigleder (72) oft in sehr großer Zahl das Zeichen der ballonierenden Degeneration aufweisen können.

Unter den Spontanblasen ist der Zellgehalt der acantholytischen Pemphigus- und der subepidermalen Dermatitis-herpetiformis-Duhring-Blase Gegenstand zahlreicher Erörterungen.

In der Flüssigkeit der Pemphigusblase lassen sich neben wechselndem Gehalt an Leucozyten und lymphohistiozytären Elementen abgestoßene, mehr oder weniger nekrotische Malpighische Zellen differenzieren (15).

Die aus dem epithelialen Verband gelösten Epidermiszellen sind nach Winer und Lippschultz (90) nicht vergrößert, aber mit Kernpyknose und Chromatinverklumpungen behaftet. Lever (46) konnte auch aufgelöste und verklumpte Zellhaufen beobachten.

Unter den Blutzellen soll die Zahl der neutrophilen Granulozyten nach Jallowy und Harasimowicz (38) stets über 50% der Gesamtzahl liegen.

Das Zellbild der Dermatitis-herpetiformis-Duhring-Blase scheint nach Civatte (15) mit der Infiltration der Cutis in Zusammenhang zu stehen. Der Zellgehalt kann von Fall zu Fall verschieden sein. Eosinophile Granulozyten treten nur fakultativ auf, können aber gänzlich fehlen. Die Blasenflüssigkeit kann nur Granulozyten oder nur lymphohistiozytäre Zellen, aber auch beide zusammen enthalten. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten soll nach Jallowy und Harasimowicz (38) nur in seltenen Fällen 50% der Gesamtzellzahl übersteigen. Winer und Lippschultz (90) beschreiben außer den Blutzellen zusammenhängende Haufen etwas verformter, sonst aber normaler Epidermiszellen, welche von zahlreichen eosinophilen Zellen umgeben sein können.

2. Gelöste Substanzen

A. Eiweißstoffe und Eiweißabbauprodukte

a) Cantharidenblase

Die Eiweißarmut der Cantharidenblasenflüssigkeit wird übereinstimmend von Gänsslen (27), Hahn (30), Hahn und Taeger (34), Artom (2), Cerutti (14), Perutz und Klein (60), Richter (64), Szodoray (77), Beek (5), Leinbrock (45), Röckl und Jaroschka (69), Wünsche (93) dem höheren Eiweißgehalt des Blutserums gegenübergestellt. Nur an Orten erhöhter Kapillarpermeabilität nähern sich die Eiweißwerte dem des Blutes. Dadurch wird zwar das Gefälle Blut-Blaseninhalt abgeflacht, jedoch in keinem Falle vollständig aufgehoben (2), (34).

In seinen elektrophoretischen Untersuchungen hat Kutzim (43) die einzelnen Eiweißfraktionen des Blaseninhaltes und des Blutserums als qualitativ identisch erkennen können. Aus den Mitteilungen von Wünsche (93), Cerutti (14), Beek (5) ist zu entnehmen, daß die Eiweißzusammensetzung der Cantharidenblase mit den Veränderungen des Serums parallel zu gehen scheint, wenngleich mit anderer Ausgangslage. Nach Cerutti (14) ist die Blasenflüssigkeit albuminreicher als das zugehörige Serum. Auch Leinbrock (45) fand den Anteil der Albumine in der Blasenflüssigkeit höher als im Blutserum. Dagegen war ihr alpha- und gamma-Globulinanteil geringer als der des Serums.

In der folgenden Tabelle sind einige Beispiele für die Eiweißwerte des Blutserums und der Cantharidinblasenflüssigkeit aufgeführt.

Autor	Methode	Eiweißgeh. im Blutserum in %	Eiweißgeh. im Blaseninh. i. %	Albumine im Blutserum in %	Globuline im Blutserum in %	Albumine im Blaseninh. i. %	Globuline im Blaseninh. i. %
Gänsslen (27)	Refraktometer	46,4 ⁺	36,7 ⁺				
"	"	51,7 ⁺	42,5 ⁺				
"	"	60,7 ⁺	49,9 ⁺				
Artom (2)	"	8,5	7,0				
"	"	8,9	7,1				
"	"	6,1	5,9				
Cerutti (11)	Howe	6,3	5,3	2,8	3,6	2,4	2,9
"	"	6,8	5,1	4,1	2,6	3,2	2,0
"	"	5,5	3,9	3,4	2,1	2,3	1,6
Perutz und Klein (59)	Kjeldahl	8,4	5,1				
		8,3	5,6				
"	"	9,5	6,4				

⁺ in Pulfrich-Einheiten

Aminosäuren sind nach Urbach (84) im Serum und Blaseninhalt etwa in gleicher Konzentration anzutreffen. Die ermittelten Werte sind im Blut 5,5 mg%, im Blaseninhalt 5,7 mg%. Die qualitative Übereinstimmung der Aminosäuren im Blutserum und Blaseninhalt wurde von Adam und Korting (1) auf elektrophoretischem Wege erbracht.

Der höhere Harnsäurespiegel konnte sowohl von Wohlgemuth und Scherk (91) als von Urbach (84) im Blaseninhalt ermittelt werden.

Harnsäuregehalt des Blutserums und der Cantharidinblasenflüssigkeit:

Autor	Harnsäuregehalt im Blutserum mg%	Harnsäuregehalt im Blaseninh. mg%	Bemerkungen
Wohlgemuth u.	1,6 - 3,8	2,3 - 5,3	Stoffwechsel gesund
Scherk (91)	4,38	6,66	Gichtiker purin-
"	4,70	7,0	frei ernährt
Urbach (84)	4,7	5,4	" "

Der Reststickstoffgehalt beider Flüssigkeiten ist in den Untersuchungen Gänss - lens (26), Urbachs (84) und Policaros (62) annähernd gleich hoch ausgefallen. Nach Tsuji (83) liegt der Mittelwert in der Blasenflüssigkeit bei 21,8, im Blutserum bei 24,5 mg%.

b) Spontanblasen

In den Mitteilungen von Cerutti (14), Richter (64), Prakken (63), Percival und Hannay (59), Leinbrock (45), Beek (5), Walther (87), Röckl und Jaroschka (69) wird übereinstimmend die Feststellung getroffen, daß der Inhalt spontaner (Pemphigus-) Blasen eine an Eiweiß ärmere Flüssigkeit als das Blutserum darstellt. Die Eiweißwerte bewegen sich etwa um 5%. Doch kommen, nach Richters (64) Beobachtungen, sogar in den zeitlich verschiedenen Eruptionen des gleichen Patienten deutliche Schwankungen vor.

Die von Leinbrock (45) gefundene große Ähnlichkeit zwischen den elektrophoretischen Proteinspektren beider Flüssigkeiten wird in den Ergebnissen von Walther (87), Röckl und Jaroschka (69), Haensch (29) weitgehend bestätigt. Nach Leinbrock (45) bestehen die Unterschiede im höheren Albumin- und beta-Globulin-, ferner im niedrigeren alpha₁-, alpha₂- und gamma-Globulinanteil der Blasenflüssigkeit.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die interessante Feststellung Ceruttis (14), ferner Percivals und Hannays (59), daß spontane Hautblasen im Vergleich zu den Cantharidinblasen mehr Globuline enthalten

als letztere. Nach Beek (5) läßt der Eiweißgehalt subepidermaler und Cantharidinblasenflüssigkeit eine gewisse Parallelität zum Serumeiweißgehalt erkennen. Dagegen können in der Flüssigkeit von Pemphigusblasen vom Blutserum deutlich verschiedene Eiweißmengen vorkommen.

Eiweißgehalt des Blutserums und der Spontanblasenflüssigkeit:

Autor	Methode	Eiweißgehalt im Blutserum in %	Eiweißgehalt im Blaseninh. in %	Blasenart
Richter (64)	Refraktometer	7,09	1,74	Pemphigus
"	"	-	5,24	"
"	"	-	5,12	"
Percival u.	-	6,46	5,75	"
Hannay (59)	-	5,65	4,66	"
Beek (5)	-	4,94	5,27	"
"	-	6,11	5,29	"
"	-	5,77	5,77	"
Leinbrock (45)	Mikroelektro- phorese	5,8	3,3	"
"	"	5,4	3,7	"
"	"	7,2	2,6	"
Haensch (29)	Papierelektro- phorese	5,8	3,2	"
"	"	5,9	4,5	"
Cerutti (14)	Howe	4,33	3,84	Dermatitis
"	"	4,44	3,79	herp. D.
Percival u.	-	4,33	3,14	"
Hannay (59)	-	4,97	3,65	"

In diesem Zusammenhang sei hier noch erwähnt, daß Percival und Hannay (59) sowie Szodoray und Mitarbeiter (77) die Rest-N-Konzentration in den acantholytischen Blasen höher als in den subepidermalen gefunden haben.

Reststickstoff des Blutserums und der Spontanblasenflüssigkeit:

Autor	Methode	Rest-N im Blutserum mg%	Rest-N im Blaseninh. mg%	Blasenart
Leinbrock (45)	-	36,4	26,2	Pemphigus
"	-	38,5	14,7	"
Percival und Hannay (59)	-	28,0	29,0	"
"	-	70,0	81,0	"
"	-	27,0	24,0	Dermatitis
"	-	25,0	17,0	herp. D.
"	-	51,0	23,0	Erythema bull.
"	-	52,0	31,0	"

B. Elektrolyte

Die Ionenverteilung zwischen Blut und Blaseninhalt scheint nach Richter (64) vom jeweiligen Eiweißgehalt der betreffenden Flüssigkeit beeinflusst zu sein.

Die Na^+ -Konzentration ist in den Ausführungen von Perutz und Klein (60) im Blaseninhalt höher als im Serum angegeben. Nach Richter (64) ist die Verteilung des Na^+ zwischen den beiden Flüssigkeiten außerordentlichen Schwankungen unterworfen. Die Mittelwerte gibt er für den Blaseninhalt mit 326,7 mg%, für das Blutserum mit 336,1 mg% an.

Das K^+ zeigt dem Na^+ entgegengesetztes Verhalten. Die Mittelwerte betragen nach Richter (64) 26,52 mg% im Blaseninhalt und 24,78 mg% im Serum. Tsuji (82) fand dagegen das Mittel bei 13,73 mg% im Blaseninhalt und 20,47 mg% im Blutserum.

Nach Richter ist der Kalziumspiegel der Blasenflüssigkeit häufig höher als der dialysable Kalziumanteil des Serums. Die Mittelwerte gibt er mit 9,8 mg% für den Blaseninhalt und mit 11 mg% für das Serum an. Ähnliche Ca^{++} -Werte fanden Percival und Hannay (58), (59) in je einem Pemphigus- und Dermatitis-herpetiformis-Dühring-Blaseninhalt und zugehörigem Serum.

Die Mg^{++} -Ionenverteilung ist nach Angaben Richters (64) äußerst schwankend.

Von Perutz und Klein (60), Richter (63), Percival und Hannay (58), (59) konnte der Cl^- -Gehalt der Blasenflüssigkeit höher als der des Serums ermittelt werden. Die Mittelwerte liegen nach Richter (64) im Blaseninhalt bei 426, 5 mg% und im Serum bei 391, 1 mg%.

C. Die aktuelle Reaktion pH.

Während Crosti (16) in Fällen psoriasiformer Dermatosen eine relativ saure Reaktion des Blaseninhaltes registriert (Serum 7, 35 bis 7, 48; Blaseninhalt 7, 27 bis 7, 42), findet Policaro (62) den pH-Wert in frisch entstandenen Blasen mehr nach der alkalischen Seite hin verschoben. Perutz und Klein (60) sind der Ansicht, daß diese Verschiebung nach dem Alkalischen hin auf den geringeren Kolloidgehalt der Blasenflüssigkeit zurückzuführen ist.

D. Kohlenhydrate

Der Traubenzuckerspiegel der Cantharidinblasenflüssigkeit kann in der Regel mehr oder weniger unter dem des Blutzuckerspiegels liegen (25), (83). Das Fehlen eines konstanten Verhältnisses zwischen Blut und Blasenzuckergehalt schreibt Roncoroni (65) der glycolytischen Tätigkeit der von Fall zu Fall in verschiedener Anzahl anwesenden Leucozyten zu. Die Variationsbreite kann im Blaseninhalt zwischen 65 - 110 mg% liegen (25). Die aus einer größeren Versuchsreihe errechneten Mittelwerte werden von Tsuji (83) für den Blaseninhalt mit 76, 03 mg%, für das Serum mit 100, 7 mg% angegeben.

Milchsäure (62) und Brenztraubensäurekonzentration (41), (12) des Blaseninhaltes übersteigen die des Blutserums. Dem mittleren Brenztraubensäurespiegel von 2, 79 mg% der Blasenflüssigkeit steht eine Konzentration von 0, 76 mg% des Vollblutes gegenüber (41), (42).

E. Fette

Der Cholesteringehalt des Blaseninhaltes schwankt zwischen 79 - 111 mg% (Mittel 95 mg%), in dem dazugehörigen Serum zwischen 150 - 200 mg%. Das Verhältnis Cholesterin der Blasenflüssigkeit zu Cholesterin des Blutes wird von Gilbert-Dreyfus und Mitarbeitern (28) mit 0, 5 - 0, 62 ermittelt. Dieses Verhältnis scheint sich unabhängig von den Schwankungen des Blutcholesterinspiegels zu verhalten (28), (49), (58), (59).

Der Aceton-, ferner beta-Oxybuttersäuregehalt wurden bei Stoffwechselge-
sunden von Stroebe (74) im Serum und im Blaseninhalt gleich hoch gefun-

den (Aceton: 1,112 - 2,09 mg% im Blaseninhalt; 1,43 - 2,04 mg% im Blut; beta-Oxybuttersäure: 3,87 - 4,87 mg% im Blaseninhalt; 4,00 - 4,25 mg% im Blut).

F. Fermente

Die Blasenflüssigkeit besitzt nach Midana (50) ein hohes, dem Serum sehr nahestehendes lypolytisches Vermögen. Diese Lipase ist beim Gesunden arsen- und chininlabil. In bestimmten Fällen (Psoriasis, Lupus, Ekzem, Dermatitis herpetiformis Duhring) konnten auch arsen- und chininresistente Lipasen nachgewiesen werden (51).

Der Gehalt an amilolytischen Fermenten beträgt 50 - 70% des Blutindex.

Katalasen sind wesentlich weniger als im Blut vertreten. Nach der Beobachtung Midanas (50) fehlten beim Gesunden die tryptischen Fermente; bei einigen Dermatosen (Ekzem, Psoriasis) waren sie jedoch deutlich zu erfassen (51).

Es dürfte in diesem Zusammenhang von Interesse sein, nochmals auf die von Zamecnik (94) in der Brandblasenflüssigkeit gefundene, hautspezifische Peptidase hinzuweisen.

In der jüngsten Zeit gelang es Braun-Falco und Salfeld (10), (11), in der Flüssigkeit verschiedener Hautblasentypen Leucin-Aminopeptidase nachzuweisen. Auffallend ist dabei die Übereinstimmung der LAP-Aktivität in der Flüssigkeit acantholytischer Blasen mit der des Blutserums, während im Inhalt der nichtacantholytischen Bläschen und subepidermalen Blasen eine gegenüber dem Blutserum deutlich erhöhte Enzymaktivität zu beobachten war.

G. Das Verhalten der dem Blut zugeführten Substanzen im Blaseninhalt

Wie aus anderen Anlässen geführten Versuchen zu entnehmen, wird die Verteilung der dem Blut vermehrt angebotenen Substanzen zwischen Blut und Blaseninhalt auf besondere Art vollzogen.

Gänsslen (25) sah, daß intravenöse Traubenzuckerbelastung einen Anstieg des Zuckerspiegels in der Blasenflüssigkeit nach sich zieht. Aber die Änderung der Zuckerkonzentration verläuft im Blut und Blaseninhalt nicht gleichzeitig, sondern ist im letzteren gegenüber dem Blut verzögert. Während nach Harnstoffdarreichung der Ausgleich besonders schnell erfolgt (26), ist die Verzögerung nach NaCl-Applikation sehr stark ausgeprägt (27).

Aus den Mitteilungen von Verhagen und Mitarbeitern (86), Teller (79), Weichsel und Dimmling (88) geht hervor, daß nach Penicillin-Darreichung der höchste Penicillinspiegel des Blaseninhaltes 1 - 3 Stunden nach dem höchsten Blutspiegel erreicht wird. Weichsel und Dimmling (88) konnten im Blaseninhalt stets höheren Penicillinspiegel als im Serum nachweisen, wenn die Injektion vor Beginn oder während der "Blasenzeit" erfolgte.

Der in acantholytischen Blasen beschriebene Zell- bzw. Kernzerfall (46), (90) läßt im Blaseninhalt ein vermehrtes Auftreten von Kernzerfallsprodukten erwarten.

Der Hauptteil der Kernmasse besteht aus Nucleoproteiden. Diese sind als Polynucleotide vor allem im Chromatin der Zellen nachweisbar, kommen aber verstreut auch im Cytoplasma vor.

Die Spaltung der Polynucleotide in die einfachen Bausteine, Purine, Pyrimidine, D-Ribose bzw. 2-Desoxyribose und Phosphorsäure erfolgt auf fermentativem Wege. Die an diesem Abbau beteiligten Fermente werden zusammenfassend als "Nucleasen" bezeichnet.

Der Abbau geht so vor sich, daß die hochpolymeren Polynucleotiden mittels Polynucleasen zunächst in niedere Nucleotide, Oligonucleotide, zerlegt werden. Während Desoxyribonucleotidase nur Desoxyribonucleinsäure depolymerisiert, ist von der Ribonucleotidase nicht sicher bekannt, ob sie spezifisch auf Ribonucleinsäure eingestellt ist. Die Mononucleotide entstehen nach Einwirkung von Oligonuclease auf Oligonucleotide.

An der weiteren Spaltung der Mononucleotide sind die Nucleotidasen (saure und alkalische Phosphatasen) beteiligt. Die Abtrennung der Phosphorsäure führt zur Bildung von Nucleosiden. Der weitere Abbau der Nucleoside ist auf die Einwirkung der Nucleosidasen zurückzuführen. Diese lösen die Glykosidbindung zwischen Zucker und Purin- bzw. Pyrimidinkernen, wobei nach Desaminierung der Aminopurine bzw. -pyrimidine neben freien Oxypurinen und Oxypyrimidinen freier Zucker (Pentosen) oder Zuckerphosphorsäure auftreten (96).

Es schien uns daher lohnend, die Pentose-Konzentration des Blaseninhaltes und Blutsersums miteinander zu vergleichen, um aus den erhaltenen Werten evtl. auf Zeitpunkt und Ausmaß des lokalen Kernzerfalles schließen zu können.

IV. MATERIAL UND METHODIK

Als Untersuchungsmaterial dienten in 71 Fällen die Flüssigkeit der Cantharidinblase verschiedener Patienten, in 3 Fällen die Flüssigkeit der Pemphigusblase vom gleichen Patienten. Bei letzterem wurde auch der Cantharidinblaseninhalt untersucht. Als Vergleichsmaterial wurde das mit der Punktion der Blasen gleichzeitig entnommene Blut benutzt.

Methodik:

Zur Erzeugung der Cantharidinblasen fand das Cantharidinpflaster "Cantaro-plast" Anwendung. Dieses wurde in der Größe von 2 x 2 cm an die Bauchhaut des Patienten gebracht. Die Blasenpunktion wurde unabhängig von der verstrichenen Zeit erst nach Ansammlung ausreichender Flüssigkeitsmengen (0,4 ccm mindestens) vorgenommen. Die angefallenen Mengen waren sehr variabel. Auch die "Blasenzeit" (24) erwies sich als sehr unterschiedlich. Neben Mengen von 0,2 - 2,5 ccm konnte die "Blasenzeit" 9 - 38 Stunden betragen. Ein Zusammenhang zwischen Blasenzeit und Flüssigkeitsmenge konnte nicht festgestellt werden.

Zu Anfang der Versuche haben wir die Blasenzeit und die Flüssigkeitsmenge registriert. Da sich bald herausstellte, daß weder die Menge der Blasenflüssigkeit noch die Blasenzeit einen Einfluß auf die Pentosekonzentration ausüben, haben wir diese nicht mehr berücksichtigt. Zum Nachweis der Pentose haben wir die von uns modifizierte photometrische Methode nach Roe und Rice (66) angewendet. Die Reaktion beruht auf Bildung von Furfurol in Eisessig bei 70° Celsius.

Roe und Rice (66) beschreiben als Reagenz eine 2% p-Bromanilinlösung (Eastman Kodak) in mit Thioharnstoff gesättigtem Eisessig. Als Testlösung geben sie eine benzoessäuregesättigte, wässrige d-Riboselösung in der Konzentration von 0,1 mg d-Ribose/ccm an. Die zu erreichende Extinction wird nach zehnmündiger Erwärmung von 1 ccm der Testlösung mit 5 ccm Reagenz nach sieben Minuten langem Aufbewahren im Dunkeln mit 0,3980 angeführt.

Zu unseren Versuchen verwendeten wir p-Bromanilin und d-Ribose der Firma Fluka (Schweiz), ferner Thioharnstoff der Firma Merck.

Nach Anwendung der Originalmethode konnte in den Testversuchen die Extinction von 0,3980 in keinem Fall erreicht werden (höchster Wert 0,227). Außerdem lieferten die zu verschiedenen Zeiten angesetzten Reagenzien bis

zu 100% voneinander abweichende Werte. Um eine sichere Handhabe der Methode zu erreichen, suchten wir nach den Bedingungen, die für die niedrigen Werte und für die großen Schwankungen verantwortlich gemacht werden konnten. Es zeigte sich bald, daß sowohl die p-Bromanilin-als auch die Thioharnstoffkonzentration die Farbstoffentwicklung beeinflussen. Wie aus der Kurve 1 zu ersehen, wird die größte Farbintensität von einem 2,8% p-Bromanilin enthaltenden Reagenz erreicht. Die Lösung war mit Thioharnstoff gesättigt.

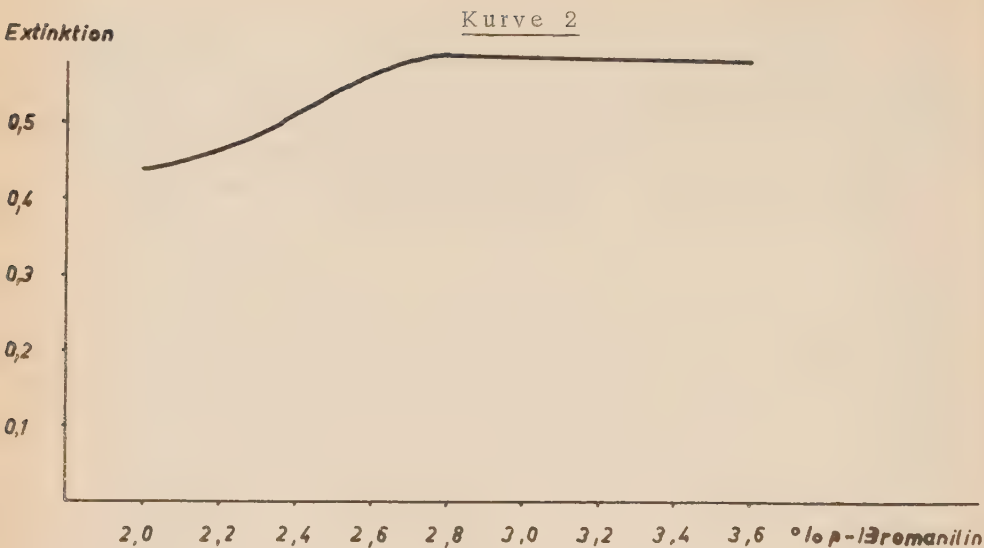


[†]) Kurve 1: Extinction in Abhängigkeit von der p-Bromanilin-Konzentration. Reagenz mit Thioharnstoff gesättigt. Temperatur 85°.

Wesentlich höhere Extinctionen bekamen wir mit einem nur zur Hälfte mit Thioharnstoff gesättigten Reagenz. Das Extinctionsmaximum lag auch hier bei 2,8% p-Bromanilin (Kurve 2).

Unter Beibehaltung der 2,8% p-Bromanilinlösung veränderten wir die Thioharnstoffkonzentration. Wie Kurve 3 veranschaulicht, wächst die Extinction mit fallendem Thioharnstoffgehalt stark an. Das Maximum wird von einem etwa 0,5% Thioharnstoff enthaltenden Reagenz erreicht, während thioharnstoff-freie Lösungen kleinere Werte liefern (Kurve 3).

[†]) Die Meßwerte der Kurven 1-5 wurden mit einer 0,1 mg d-Ribose/ccm Testlösung gewonnen.

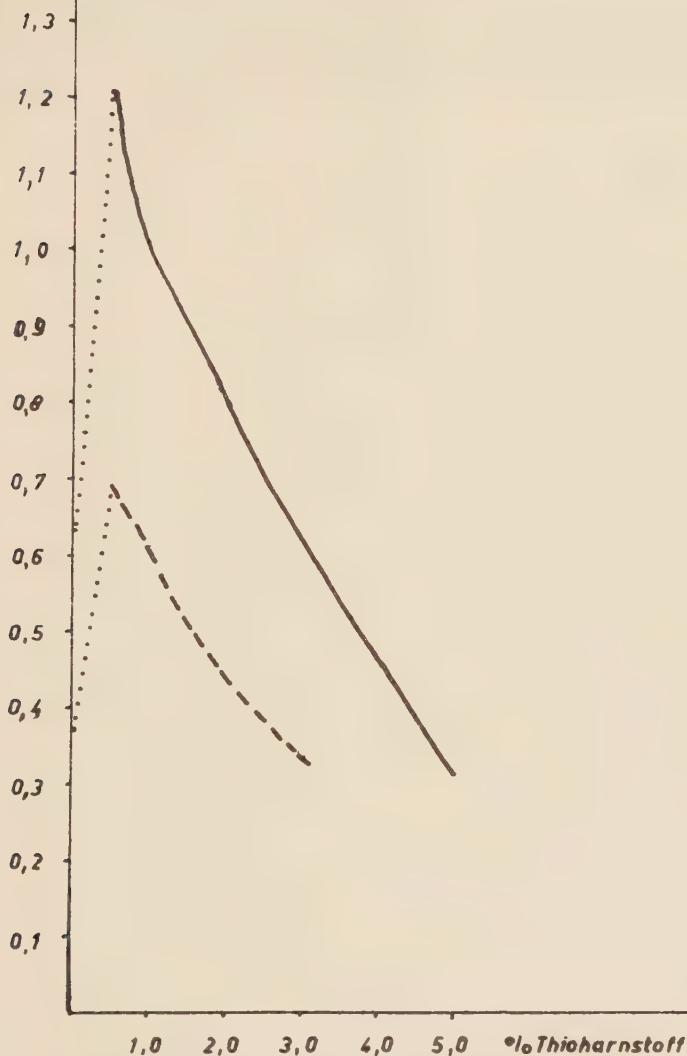


Kurve 2: Extinction in Abhängigkeit von der p-Bromanilin-Konzentration.
Reagenz 50% mit Thioharnstoff gesättigt. Temperatur 85° C.

Der Einfluß der Temperatur auf die Farbstoffentwicklung wird in der Kurve 4 veranschaulicht. Auch die zur Testlösung zugesetzte Reagenzmenge war nicht ohne Einfluß auf die Farbstoffentwicklung. Hier lag das Maximum bei 3 ccm Reagenz auf 1 ccm Testlösung (Kurve 5).

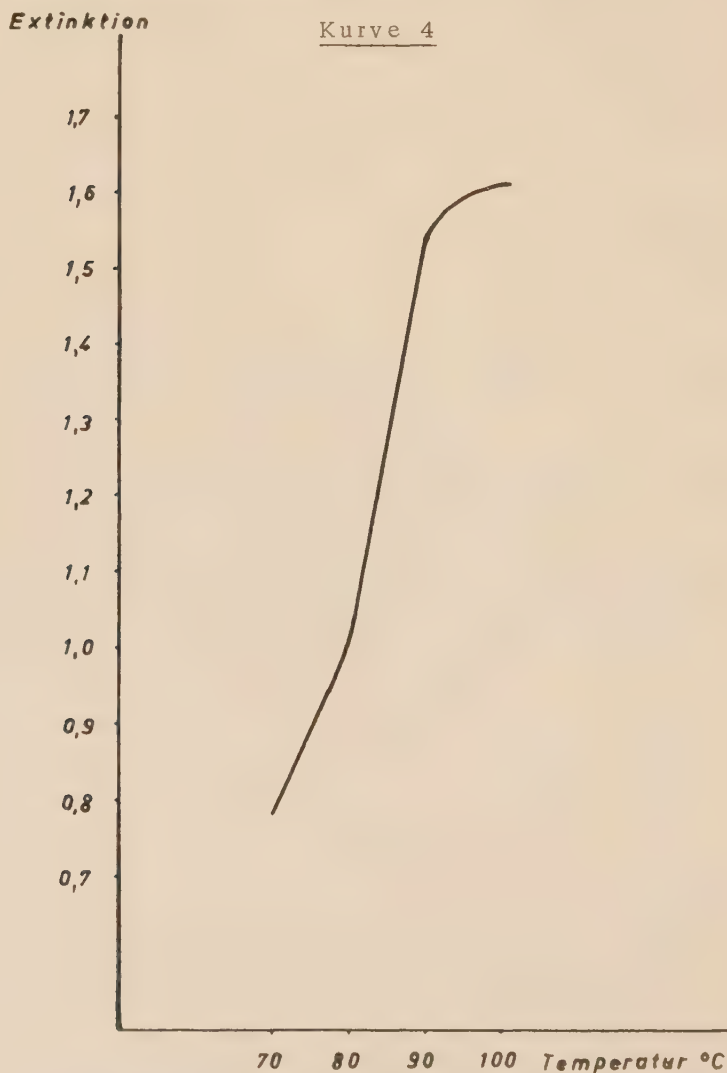
Extinktion

Kurve 3



Kurve 3: Extinktion in Abhängigkeit vom verschiedenen Thioharnstoffgehalt des Reagenz. Die p-Bromanilin-Konzentration beträgt 2,8%.
Kurve — bei 85° C, Kurve ----- bei 70° C.

An dieser Stelle möge erwähnt werden, daß wir die Testlösung ohne vorherige Sättigung mit Benzoesäure angesetzt haben. Vergleichende Versuche ließen bald erkennen, daß die Werte unter sonst gleichen Bedingungen mit oder ohne Benzoesäurezusatz unverändert blieben.

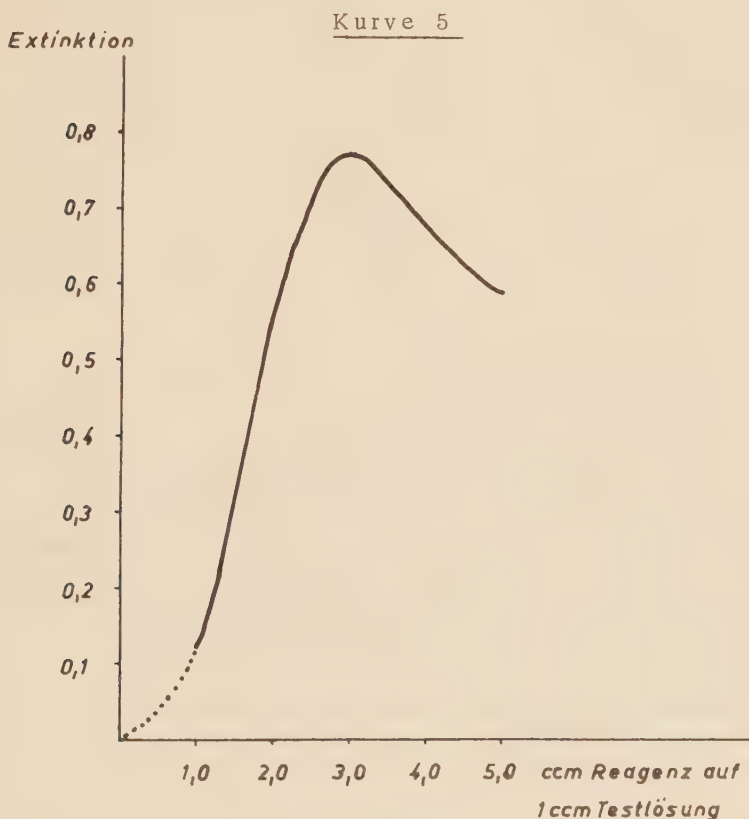


Kurve 4: Der Einfluß der Temperatur auf die Extinction.

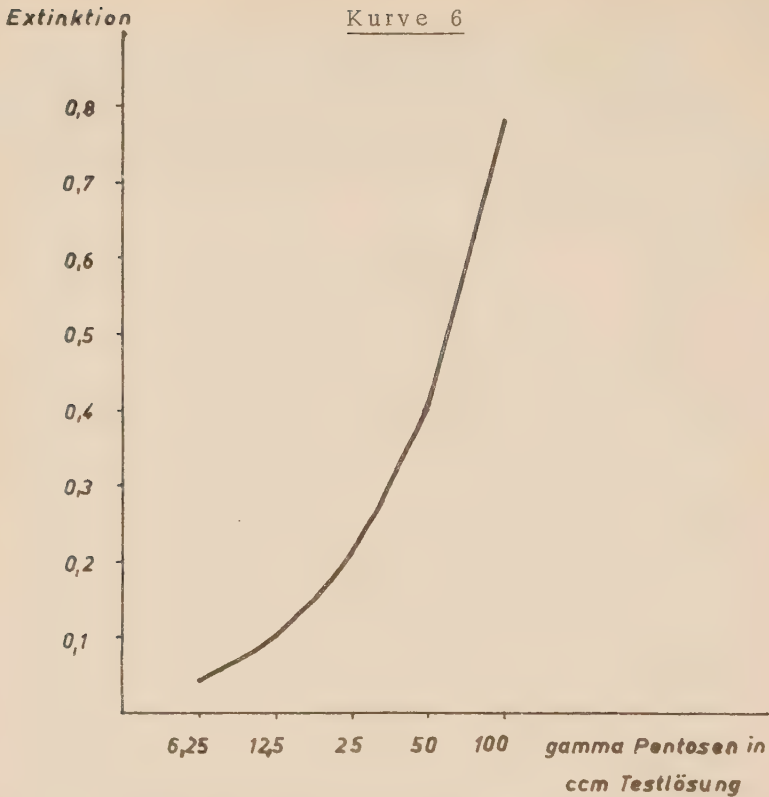
0, 5% Thioharnstoff und 2, 8% p-Bromanilin in Eisessig gelöst.

Das Beer'sche Gesetz wird auch unter den von uns angegebenen Bedingungen erfüllt (Kurve 6).

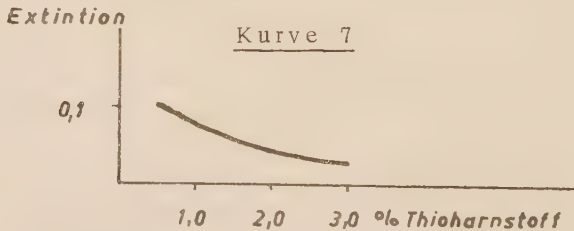
Die Erwärmungszeit von 10 Minuten, die 70 Minuten dauernde Aufbewahrung im dunklen Raum und die Messung mit Licht der Wellenlänge von 520 millimikron haben wir unverändert übernommen. Sie lieferten auch bei unseren Versuchen die günstigsten Bedingungen.



Kurve 5: Die Abhängigkeit der Extinction von der der Testlösung zugesetzten Reagenzmenge. Temperatur 70° C. 0,5% Thioharnstoff und 2,8% p-Bromanilin in Eisessig gelöst.



Kurve 6: Das Beer'sche Gesetz wird vom Reagenz mit 0,5% Thioharnstoff und 2,8% p-Bromanilin erfüllt. Temperatur 70⁰ C.



Kurve 7: Die Extinction einer 0,1 mg Glucuronsäure/ccm enthaltenden Testlösung bei verschiedener Thioharnstoffkonzentration. Temperatur 70⁰ C.

Von seiten der Glucuronsäure zu erwartende Störung wurde bei den verschiedenen Thioharnstoffkonzentrationen des p-Bromanilinreagenz geprüft. Die dazu verwendete Testlösung enthielt 0,1 mg Glucuronsäure/ccm. Die mit fallender Thioharnstoffkonzentration ansteigenden Meßwerte sind in der Kurve 7 zusammengefaßt. Die zu erwartende Störung liegt unter 2%.

In der von uns modifizierten Methode fanden also folgende Reagenzien Anwendung:

1. p-Bromanilinreagenz. Zubereitung: ein 2,8 g p-Bromanilin enthaltendes Meßgefäß wurde bis zur 100 ccm-Marke mit 0,5% Thioharnstoff enthaltendem Eisessig aufgefüllt und bis zur Lösung des p-Bromanilins im dunklen Raum aufbewahrt. Die fertige Lösung muß in dunklen Gefäßen gehalten werden.
2. Test-d-Riboselösung. 0,025 g d-Ribose pro Liter Wasser.
3. Somogyi-Reagenz: bestehend aus einer 5% ZnSO_4 - und einer 0,3% normalen Ba (OH) $_2$ -Lösung.

Arbeitsgang: Die zu untersuchende Blasenflüssigkeit wird mit der gleichen Menge Ba (OH) $_2$ und anschließend mit gleich viel ZnSO_4 versetzt und beide Male gut durchgeschüttelt. Nach Zentrifugieren bei 4000 U/min erhält man eine klare, eiweißfreie Blasenflüssigkeit über dem sedimentierten Niederschlag. Aus der so gewonnenen klaren Flüssigkeit wird nach abermaligem Filtrieren in je ein Reagenzglas die gleiche Menge gebracht und im Verhältnis 1 : 3 mit p-Bromanilinreagenz kräftig durchgemischt. Das eine Reagenzglas wird in einem Wasserbad von 70° C 10 Minuten lang belassen und anschließend unter fließendem Wasser rasch abgekühlt. Zusammen mit dem nicht erwärmten zweiten Reagenzglas wird es dann in einem dunklen Raum 70 Minuten lang aufbewahrt. Nach dieser Zeit kann die Bestimmung der Extinction vorgenommen werden. Wir benutzen dazu im Zeiss-Photometer bei der Wellenlänge von 520 millim 1 cm-Küvetten. Die nicht wärmebehandelte Flüssigkeit benutzen wir zum Vergleich. Auf gleiche Art wurde mit dem Blutserum verfahren.

An der Test-Ribose-Lösung wird ohne vorherige Behandlung mit Somogyi-Reagenz das gleiche Verfahren ausgeübt. Aus den so erhaltenen Werten kann die Pentosekonzentration des Blaseninhaltes und des Blutserums errechnet werden. Die jeweilige Verdünnung durch das Somogyi-Reagenz muß dabei berücksichtigt werden.

V. ERGEBNISSE

Die in unseren Versuchen gewonnenen Meßwerte sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Als Einteilungsprinzip dienten in 56 Fällen diagnostische Gesichtspunkte. Am Ende der Tabelle sind 18 Fälle ohne Angabe der Diagnose aufgeführt. Hier handelt es sich um fünf Patienten, bei denen zur Zeit der Versuche die Diagnose noch nicht eindeutig erhoben war, ferner um 13 Patienten, bei denen zu Beginn der Untersuchungen die Diagnose nicht berücksichtigt wurde.

Tabelle 1

Lfd. Nr.	Name des Pat.	Diagnose	Blasenart	Freie Pentosen im Blutserum	Freie Pentosen im Blaseninh.
				γ /ccm	γ /ccm
1	Gut-	Pemphigus	Cantharidin	25	11
2	Gut-	"	spontan	25	17
3	Gut-	"	"	26	18
4	Gut-	"	"	13	20
5	Fre-	Dermatitis	Cantharidin	6	2
6	Kle-	Ekzem	"	56	21
7	Schmi-	"	"	17	13
8	Bes-	"	"	20	16
9	Fra-	"	"	15	14
10	Rec-	"	"	15	12
11	Wün-	"	"	9	8
12	Züh-	"	"	13	9
13	Pet-	"	"	13	6
14	Ham-	"	"	30	23
15	Ham-	"	"	6	14
16	Des-	"	"	8	15
17	Fre-	"	"	9	15
18	Fre-	"	"	13	14
19	Gie-	"	"	11	17
20	Hei-	"	"	3	4
21	Sei-	Psoriasis	"	12	11
22	Run-	"	"	7	13
23	Cul-	"	"	20	22

Lfd. Nr.	Name des Pat.	Diagnose	Blasenart	Freie Pentosen im Blutserum g/ccm	Freie Pentosen im Blaseninh. g/ccm
24	Rei-	Psoriasis	Cantharidin	5	7
25	Ste-	Lichen rub.	"	17	15
26	Ang-	Neuroder- mitis	"	26	12
27	Crä-	"	"	8	5
28	Jos-	"	"	12	30
29	Bec-	Kerato- ma senilis	"	13	9
30	Mar-	Erysipel	"	24	16
31	Küh-	Furunkulose	"	11	8
32	Rie-	"	"	5	5
33	Thu-	"	"	8	12
34	Ham-	"	"	6	16
35	Vei-	"	"	10	21
36	Hep-	"	"	15	17
37	Mül-	Impetigo	"	2	2
38	Mar-	Pyodermie	"	6	7
39	Gie-	Lupus vulg.	"	29	13
40	Kön-	"	"	30	13
41	Kna-	"	"	19	7
42	Schne-	"	"	25	19
43	Kle-	Ulcus oruris	"	10	6
44	Naf-	Epididimitis	"	8	6
45	Bil-	Syphilis	"	33	13
46	Mal-	"	"	27	10
47	Sel-	"	"	11	14
48	Sat-	"	"	7	22
49	Bec-	Gonorrhoe	"	13	10
50	Bec-	"	"	7	5
51	Els-	"	"	4	3
52	Nie-	"	"	20	20
53	Dur-	"	"	8	11
54	Wal-	"	"	11	19
55	Nol-	"	"	10	13

Lfd. Nr.	Name des Pat.	Diagnose	Blasenart	Freie Pentosen im Blutserum γ /ccm	Freie Pentosen im Blaseninh. γ /ccm
56	Schne-	Gonorrhoe	Cantharidin	10	13
57	Fle-	ohne Diagn.	"	12	11
58	Schäff-	"	"	19	13
59	Mal-	"	"	14	12
60	Schau-	"	"	17	14
61	But-	"	"	15	10
62	Ste-	"	"	13	8
63	Röm-	"	"	15	11
64	Lah-	"	"	10	8
65	Got-	"	"	30	12
66	Nau-	"	"	12	6
67	Bra-	"	"	10	10
68	Boi-	"	"	12	13
69	Kun-	"	"	10	16
70	Man-	"	"	9	14
71	Nal-	"	"	12	30
72	Lac-	"	"	6	7
73	Met-	"	"	7	15
74	Sil-	"	"	7	9

Zu Beginn unserer Untersuchungen haben wir die Menge der Blasenflüssigkeit bei der Entnahme bestimmt. Diese Werte sind in der Tabelle 2 mit der zugehörigen Pentosekonzentration aufgeführt.

Tabelle 2

Lfd. Nr.	Nr. in Tab. 1	Name des Pat.	Blasen- inhalt ccm	Freie Pentosen im Blutserum g/ccm	Freie Pentosen im Blaseninhalt g/ccm	Blasenart
1	1	Gut-	1,8	25	11	Cantharidin
2	2	"	1,2	25	17	spontan
3	3	"	1,6	26	18	"
4	4	"	1,2	13	20	"
5	14	Ham-	2,2	30	23	Cantharidin
6	15	"	2,4	6	14	"
7	7	Schmi-	0,5	17	13	"
8	23	Cul-	1,4	20	22	"
9	25	Ste-	0,44	17	15	"
10	26	Ang-	0,7	26	12	"
11	33	Thum-	1,8	8	12	"
12	39	Gie-	0,5	29	13	"
13	40	Kön-	0,4	30	13	"
14	45	Bil-	0,7	33	13	"
15	46	Mal-	0,6	27	10	"
16	53	Dur-	0,5	8	11	"
17	60	Schau-	1,5	8	12	"

Von einigen Patienten konnten wir zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt Blaseninhalt und Blutserum entnehmen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 einander gegenübergestellt.

Tabelle 3

Lfd. Nr.	Nr. in Tab. 1	Name des Pat.	Dat. der Entn.	Freie Pentosen im Blutserum g/ccm	Freie Pentosen im Blaseninh. g/ccm	Blasenart
1	1	Gut-	30.6.57	25	11	Cantharidin
2	2	"	30.6.57	25	17	spontan
3	3	"	18.6.57	26	18	"
4	4	"	24.6.57	13	20	"
5	14	Ham-	22.6.57	30	23	Cantharidin
6	15	"	26.6.57	6	14	"
7	17	Fre-	28.6.57	9	15	"
8	18	"	22.6.57	13	14	"
9	49	Bec-	23.9.57	13	10	"
10	50	"	25.9.57	7	5	"

VI. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die getrennte Betrachtung der im Serum und Blaseninhalt ermittelten Pentosewerte läßt in beiden Flüssigkeiten eine sehr große Variationsbreite erkennen. Es ist auffallend, daß unter Umständen sowohl das Serum als die Blasenflüssigkeit an Pentosen sehr verarmen können.

Ein Vergleich der Serumwerte mit denen des zugehörigen Blaseninhaltes vermittelt ein äußerst wechselvolles Bild. Der von uns erwartete - gegenüber dem Serum - erhöhte Pentosegehalt des acantholytischen Blaseninhaltes kommt dadurch nicht eindeutig zum Ausdruck. Vielmehr ist in einer großen Anzahl der Fälle die Pentosekonzentration des Serums, in fast so viel Fällen die der Blasenflüssigkeit größer. Dabei schließen beide Gruppen eine Anzahl von Ergebnissen ein, wo die Blasen- bzw. die Serumwerte sehr nahe zueinander stehen. Die in der Tabelle 1 angeführten Ergebnisse lassen sich demnach in drei Gruppen unterbringen.

- 1) Das Gefälle Blut-Blaseninhalt ist groß.
- 2) Das Gefälle Blaseninhalt-Blut ist groß.
- 3) Das Gefälle Blut-Blaseninhalt)
Blaseninhalt-Blut) ist klein.

Dieses Verhalten der Pentosekonzentration im Serum und Blaseninhalt könnte zunächst den Eindruck erwecken, daß der Zeitpunkt der Blasenpunktion nur in den Fällen der Gruppe 2 mit einem massiven Kernzerfall zusammenfiel.

Die Mitteilungen Stüttgens (75) und Mieschers (52) lassen die Vermutung berechtigt erscheinen, daß die von Cantharidin in der Epidermis ausgelösten Vorgänge stets den gleichen Ablauf nehmen und zu gleichen Veränderungen führen. Allein die zum Ablauf der Vorgänge benötigte Zeit kann nach Thomas und Arnold (81), Gänsslen (24), Kauffmann (39), Hahn und Taeger (34) recht großen Schwankungen unterworfen sein, was wir an dieser Stelle bestätigen möchten. Demnach wäre auch der Kernzerfall zu verschiedenen Zeiten zu erwarten. Aus diesem Grunde dachten wir, nicht fehl zu gehen, als wir die Blasenpunktion nicht wie Kauffmann (39) stets nach gleichen Zeiten vornahmen.

Nach Percival und Hannay (59), ferner Szodoray und Mitarbeitern (77) wird die Flüssigkeitsansammlung in den acantholytischen Blasen durch osmotisch wirksame Substanzen, die aus den geschädigten Zellen austreten, begünstigt. Wir waren daher der Annahme, daß der enzymatische Abbau der

Nucleinsäuren während oder kurz vor Beendigung der Flüssigkeitsansammlung beendet sei und hofften, zu dieser Zeit die größte Ausbeute an freien Pentosen erzielen zu können. Diese Annahme fand in den Ergebnissen jedoch keine Bestätigung. Die Früh- oder Späteröffnung schien ohne jeglichen Einfluß auf die Pentosekonzentration der Blasenflüssigkeit zu sein.

Der unterschiedliche Füllungszustand der Blasen legte die Vermutung nahe, daß dadurch eine unterschiedliche Verdünnung der Pentosen eintreten könnte. Wie die Tabelle 2 zu veranschaulichen vermag, läßt sich zwischen Pentosegehalt und Flüssigkeitsmenge keine gesetzmäßige Beziehung erkennen.

Von Interesse ist es noch, an dieser Stelle zu erwähnen, daß die in regenerativer Neubildung befindlichen Zellen freie Pentosen sehr rasch zur Synthese von Pentosenucleinsäuren verwenden können (96). Es ist anzunehmen, daß auf diese Art verbrauchte Pentosemenge - vom Zeitpunkt und von der Intensität der Regeneration abhängig - schwankt und damit die Ergebnisse in wechselndem Ausmaß zu beeinträchtigen vermag.

Nach der zur Zeit herrschenden Ansicht ist die Blasenflüssigkeit aus dem Blute abzuleiten (35), (45), (58), (84). Demnach ist die stärkste Beeinflussung der Ergebnisse von seiten des Blutes zu erwarten. Die Mitteilungen Gänsslers (25), (27), ferner die von Verhagen und Mitarbeitern (86), Teller (79), Weichsel und Dimmling (88) lassen darauf schließen, daß die Konzentrationsänderung einer Substanz im Blutserum erst nach einer zeitlichen Verzögerung im Blaseninhalt sich widerspiegelt. Eine analoge Veränderung der Pentosekonzentration im Blaseninhalt durch den wechselnden Blutpentosespiegel ist durchaus anzunehmen. Das hätte aber zu bedeuten, daß der durch die Änderung des Blutpentosespiegels bedingte Wechsel im Pentosegehalt des Blaseninhaltes die örtlich entstandenen Pentosen überlagert. Dies ist auch die Erklärung dafür, daß beim gleichen Patienten wiederholt entnommene Blutsera und Blaseninhalte voneinander abweichende Werte aufweisen können (Tabelle 3).

Wegen der zeitlichen Verschiebung im Ausgleich der Pentosekonzentration zwischen Blut und Blaseninhalt bietet der Vergleich des Pentosespiegels von Blasenflüssigkeit und gleichzeitig entnommenem Blut für den Nachweis von Kernzerfallsprodukten keine Handhabe.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Durchsicht der wichtigsten Literatur läßt die Folgerung zu, daß

1. bei den intraepidermalen Blasen eine entzündliche Genese von der Mehrzahl der Autoren abgelehnt wird. Bei der Bildung subepidermaler Blasen dagegen wird den Gefäßreaktionen eine Bedeutung zugeschrieben;
2. als mögliche Ursachen der Blasenbildung Störungen im Sauerstoffstoffwechsel und im Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System in Betracht gezogen werden können. Der enzymatischen Proteolyse wird eine große Bedeutung beigemessen;
3. die Blasenflüssigkeit ein kapilläres Filtrat darstellt. Der physikalisch-chemische Mechanismus der Flüssigkeitsansammlung ist noch weitgehend ungeklärt;
4. die gelösten und ungelösten Bestandteile des Blutes sich auch im Blaseninhalt nachweisen lassen. Die gelösten Substanzen zeigen in beiden Flüssigkeiten parallel gehende, aber zeitlich mehr oder weniger verzögerte Konzentrationsänderungen. Das Zellbild des Blaseninhaltes ist äußerst wechselvoll,
5. Des weiteren wird in der vorliegenden Arbeit die von uns modifizierte Methode nach Roe und Rice zur Bestimmung freier Pentosen beschrieben, ferner über das Verhalten der freien Pentosen im Blutserum und im Inhalt acantholytischer Blasen berichtet,
6. Die Pentosekonzentration des Blaseninhaltes wird weitgehend vom Pentose Spiegel des Blutes beeinflußt. Ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen den beiden Flüssigkeiten stellt sich erst nach einer zeitlichen Verzögerung ein,
7. Aus dem Vergleich der Pentosekonzentrationen des gleichzeitig entnommenen Blutserums und Blaseninhaltes können daher keine Rückschlüsse auf Zeitpunkt und Ausmaß des örtlichen Kernzerfalles gezogen werden.

+ + +

Am Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Priv.-Doz.

Dr.med. O.Braun-Falco für die Überlassung des Themas herzlich danken.

LITERATUR

1. ADAM, W. und
G. W. KORTING
Vergleichende Untersuchungen über freie Aminosäuren in Cantharidenblase und Serum.
Archiv für Dermatologie und Syphilis, 196,
325-328 (1953).
2. ARTOM, M.
Su alcune reazioni cutanee nell'urticariae.
(Nota I: La permeabilità dei capillari e l'indice infiammatorio della cute.)
Giornale italiano di dermatologia e sifilologia.
70, 1361-1364 (1929).
3. AUSPITZ
cit. nach LUITHLEN, F.: Handbuch der Haut-
und Geschlechtskrankheiten. VII, 2 (1897)
Wien.
4. BALO, J.
FÖLDVARI, F.
MARTON, K.
A pemphigusról általában. Katamnészitikus
vizsgálatok.
Bőrgyógyászati és Venerologiai Szemle.
8, 42-50 (1954).
5. BEEK, C. H.
The Proteins in Blood and Blister Liquid of
Pemphigus and other Bullous Diseases.
Dermatologica (Basel). 103, 365-373 (1951).
6. BRAUN-FALCO, O.
und R. GEIMER
Über den Einfluß von Hyaluronidase und Heparin
auf experimentell erzeugte Hautblasen.
Archiv für Dermatologie und Syphilis. 197,
42-50 (1953).
7. BRAUN-FALCO, O.
Der Heparintoleranztest in vitro und in vivo
bei verschiedenen Dermatosen.
Der Hautarzt. 5, 25-29 (1954).
8. BRAUN-FALCO, O.
Histochemische Amino-peptidase-Darstellung
in normaler Haut, bei Psoriasis, Dermatitis,
Basaliom, spinözellulärem Karzinom und Mol-
luscum sebaceum.
Dermatologische Wochenschrift. 134, 1341-
1349 (1956).

9. BRAUN-FALCO, O. Zur Histotopographie der Aminopeptidase bei Pemphigus vulgaris. Dermatologische Wochenschrift. 135, 93-96 (1957).
10. BRAUN-FALCO, O. und K. SALFELD Über das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase-Aktivität im Blutserum und Blaseninhalt. I. Mitteilung. Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie. 204, 407-415 (1957).
11. BRAUN-FALCO, O. und K. SALFELD Über das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase-Aktivität im Blutserum und Blaseninhalt. II. Mitteilung. Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie. 205, 103-111 (1957).
12. BREHM, G. und KORTING, G. W. Weitere Untersuchungen über den Brenztraubensäurespiegel im Blut und in Hautblasen und dessen Beeinflussung mit Cocarboxylase und Thioctinsäure. Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie. 201, 146-149 (1955).
13. BRENNAN, G. J. Contribution to the Study of Pemphigus. A. M. A. Archives of Dermatology and Syphilology. 68, 481-498 (1953).
14. CERUTTI, P. Rapporto tra le sostanze proteiche del siero e quelle del liquido di bolla. Giornale italiano di dermatologia e sifilologia. 73, 217-224 (1932).
15. CIVATTE, A. Diagnostic histopathologique de la dermatite polymorphe douloureuse ou maladie de Dühring-Brocq. Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie. VIII. 3, 1-30 (1943).
16. CROSTI, A. Ricerche su alcune proprietà fisico-chimiche del sangue e degli exsudati cutanei in dermatosi. Nota I: Sulla concentrazione idrogenionica. Giornale italiano di dermatologia e sifilologia. 70, 1063-1069 (1929).

17. DIRECTOR, W. Pemphigus Vulgaris. A Clinicopathologic Study. A.M.A. Archives of Dermatology and Syphilology. 65, 155-169 (1952).
18. DUPONT, A. Note sur l'histologie du pemphigus familial héréditaire bénin. (Maladie de Gougerot-Hailey.) Discussion des rapports de cette affection avec la maladie de Darrier et le pemphigus chronique vulgaire. Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie. 83, 703-713 (1951).
19. EVERALL, J.
 and R. REED A Preliminary Electron Microscope Study of Dermatitis Herpetiformis and Pemphigus vulgaris. The British Journal of Dermatology and Syphilis. 65, 432-436 (1953).
20. FASOTTE Nouvelles observations cliniques, histologiques et biologiques dans les cas de dermatoses bulleuses du type pemphigus. Archives Belges de Dermatologie et de Syphiligraphie. 4, 239-251 (1948).
21. FLARER, F. Richerche sperimentali sul meccanismo di formazione delle bolle cutanee e dei pomfi. Bolletino della Società Italiana di Biologia Sperimentale. 7, 1007-1010 (1932).
22. GANS, O. Histologie der Hautkrankheiten. I. Verlag J. Springer, Berlin (1925). 657 S.
23. GÄNSSLEN, M. Über die Durchlässigkeit der Haargefäßwand beim Menschen. Münchener medizinische Wochenschrift. (1922) 263-264.
24. GÄNSSLEN, M. Die Blasenmethode - eine Funktionsprüfung auf Ödembereitschaft resp. Ödemtorpidität. Münchener medizinische Wochenschrift. (1922) 1176-1178.
25. GÄNSSLEN, M. Ergebnisse der Blasenmethode. (Über den Gewebszucker beim lebenden Menschen.) Münchener medizinische Wochenschrift. (1923) 1015-1018.

26. GÄNSSLEN, M. Ergebnisse der Blasenmethode. (Über den Reststickstoff in Blut und Gewebe beim lebenden Menschen.) Münchener medizinische Wochenschrift. (1923), 1271-1273.
27. GÄNSSLEN, M. Ergebnisse der Blasenmethode. (Über Kochsalz und Refraktion in Blut und Gewebe beim lebenden Menschen.) Münchener medizinische Wochenschrift. (1924) 198-200.
28. GILBERT-DREYFUS,
M. LAMOTTE et
M. BOURHY Cholestérol de phlyctene et cholestérol sanguin. Bulletins et Memoirs de la Société Médicale des Hopitaux de Paris. III. 54, 1217-1218 (1938).
29. HAENSCH, P. Elektrophoretische Vergleichsuntersuchungen zwischen Serum und Blasenflüssigkeit bei bulbösen Dermatosen. Dermatologische Wochenschrift. 132, 1327-1330 (1955).
30. HAHN, H. Über die Entstehungsbedingungen und den Inhalt von Hautblasen. Klinische Wochenschrift. (1929) II. 2258.
31. HAHN, H. Über Hautblasenbildung. Deutsche medizinische Wochenschrift. (1930) I, 353-356.
32. HAHN, H. und
E. SCHRÖDER Die Entstehungsbedingungen von kurzfristig erzeugbaren Hautblasen. Zeitschrift für klinische Medizin. 112, 325-355, 1930.
33. HAHN, H. und
H. TAEGER Hautblasenbildung und Entzündung. I. Mitteilung. Kurzfristig blasenerzeugende Flüssigkeiten. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. 76, 513-539 (1931).
34. HAHN, H. und
H. TAEGER Hautblasenbildung und Entzündung. II. Mitteilung. Über den Inhalt von Hautblasen. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. 91, 370-409 (1933).
35. HINSBERG, K. Lymphe und verwandte Flüssigkeiten. FLASCHENTRÄGER, B. und LEHNARTZ, E. Physiologische Chemie. II. 1a. Verlag J. Springer. Berlin, Göttingen-Heidelberg (1954) 840 S.

36. HUNT, S.J. and
A. S. MINOT
Hyaluronic acid-hyaluronidase enzyme system in pemphigus. A. M. A. Archives of Dermatology and Syphilology. 59, 114-115 (1949).
37. JALOWY, B. und
A. HARASIMOWICZ
Das mikroskopische Bild der klinisch unveränderten Haut bei Pemphigus und dessen Zusammenhang mit dem Nikolsky Phänomen. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 171, 179-186 (1935).
38. JALOWY, B. und
A. HARASIMOWICZ
Zur Differentialdiagnose des Pemphigus vulgaris und der Dermatitis herpetiformis Duhring, an Hand des Blut- und Blaseninhaltbildes. Dermatologische Wochenschrift. 108, 47-50 (1939).
39. KAUFFMANN, F.
Die örtlich-entzündliche Reaktionsform als Ausdruck allergischer Zustände. Zugleich ein Beitrag zur funktionellen Pathologie des erweiterten reticulo-endothelialen Systems. I. Mitteilung. Krankheitsforschung. 2, 372-387 (1926).
40. KAUFFMANN, F.
Entzündung und Körperverfassung. (Zur Diagnostik unspezifisch-allergischer/immunbiologischer Zustandsänderungen.) Klinische Wochenschrift. (1928). II. 1309-1315.
41. KORTING, G. W. und
G. BREHM
Studien über den Brenztraubensäuregehalt der Cantharidenblasenflüssigkeit. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 199, 160-167 (1955).
42. KORTING, G. W. und
G. BREHM
Verhalten des Brenztraubensäureblutspiegels nach Glucosebelastung bei Hautkranken. Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie. 202, 103-109 (1956).
43. KUTZIM, H.
Elektrophoretische Untersuchung von Cantharidenblaseninhalte und Blutserum. Münchener medizinische Wochenschrift. (1951) 2603.
44. KYRLE, J.
Vorlesungen über Histo-Biologie der menschlichen Haut und ihre Erkrankungen. 2, Verlag J. Springer, Wien. Berlin. (1927) 287 S.

45. LEINBROCK, A. Veränderungen der elektrophoretischen Proteinspektren im Serum und in der Blasenflüssigkeit und Verhalten der Serumlabilitätsteste bei verschiedenen Pemphigusformen. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 192, 535-563 (1951).
46. LEVER, F. W. Pemphigus. A Histopathologic Study. A. M. A. Archives of Dermatology and Syphilology. 64, 727-753 (1951).
47. LUIHLEN, F. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. VII. 2, Wien (1897).
48. MAC CARDLE, R. C.,
J. P. BAUMBERGER
and HEROLD, W. C. Histochemistry of pemphigus lesions with special reference to bullous formation. A. M. A. Archives of Dermatology and Syphilology. 47, 517-545 (1943).
49. MANGANOTTI, G. La "prova di spostamento" della colesterina. Variazioni del tasso colesterinico nel sangue e nel liquido di bolla di dermopatienti sotto l'azione della istamina e di sostanze ipotensive. Il Dermosifilografo. (Torino). 14, 613-652 (1939).
50. MIDANA, A. Sui fermenti del liquido di bolla. Giornale italiano de dermatologia e sifilologia. 72, 1294-1318 (1931).
51. MIDANA, A. Sui fermenti del sangue e del liquido di bolla in alcune dermatosi. Bolletino delle Sezioni Regionali del Giornale Italiano di Dermatologia e sifilologia. 5, 274-275 (1932).
52. MIESCHER, G. Beiträge zur Ekzemfrage. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 173, 117-154 (1936).
53. NEUMANN, H. Morphologische Untersuchungen des Inhaltes von Hautreizblasen. Klinische Wochenschrift. (1948) 86.
54. OBERSTE-LEHN, H. Die Darstellung der Epidermisstrukturen durch Hyaluronidase-Maceration. Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie und mikroskopische Technik. 60, 463-466 (1952).

55. OBERSTE-LEHN, H. Die experimentelle Epidermolyse der Haut als pharmakologische Testmethode. Der Haut-
arzt. 4, 258-261 (1953).
56. PASCOUD, J. M.,
B. SCHMIDLI und
W. KELLER Über proteolytische Fermente der normalen
menschlichen Haut. Archiv für klinische und
experimentelle Dermatologie. 201, 484-494
(1955).
57. PAWLOW, S. T. Zur Frage des Wesens des Nikolskyphänomens
bei Pemphigus foliaceus. Archiv für Derma-
tologie und Syphilis. 168, 116-124 (1933).
58. PERCIVAL, G. H. and
P. W. HANNAY Observations on the structure and formation of
bullae. I. The British Journal of Dermatology
and Syphilis. 61, 41-54 (1949).
59. PERCIVAL, G. H. and
P. W. HANNAY Observations on the structure and formation of
bullae. II. The British Journal of Dermatology
and Syphilis. 61, 77-89 (1949).
60. PERUTZ, A. und
E. KLEIN Zur Pathophysiologie akut entzündlicher Derma-
tosen. III. Mitteilung. Über die Gesetzmäßig-
keit der verschiedenen Ionenverteilung zwischen
Haut und Blut. Das Donnan'sche Membran-
gleichgewichtsgesetz. Archiv für Dermatolo-
gie und Syphilis. 168, 161-172 (1933).
61. PLENERT, W. Studie zur Blasenbildung bei der Epidermoly-
sis bullosa. Zeitschrift für Kinderheilkunde.
78, 329-336 (1956).
62. POLICARO, R. Richerche comparative sul contenuto in glu-
cosio e acido lattico, sull'ND e sull pH del
sangue e del liquido di bolla in vari modi pro-
vocate. Archivio di Fisiologia. 32, 566-590
(1933).
63. PRAKKEN, J. R. Zur Frage der sogenannten Kochsalzretention
bei Hautkrankheiten. Acta dermato-venero-
logica. (Stockholm). 16, 155-177 (1935).
64. RICHTER, R. Studien über die physikalisch-chemische Gene-
se der Hautblasenflüssigkeit. Archiv für Derma-
tologie und Syphilis. 170, 348-364 (1934).

65. RONCORONI, R. Recherche sul rapporto tra glucosio cutaneo e glucosio ematico. *Giornale di Clinica Medica.* 14, 753-756 (1933).
66. ROE, J.H. and A photometric method for the determination
W. RICE of free pentoses in animal tissues. *J. biol. Chem.*
173, 507-512 (1948).
67. ROOK, A.J. and The histological diagnosis of pemphigus. *The*
I. W. WHIMSTER *British Journal of Dermatology and Syphilis.*
62, 443-446 (1950).
68. ROTHMAN, S. Physiology and Biochemistry of the skin.
University of Chicago Press (1954). 707 S.
69. RÖCKL, H. and Verhalten der Serumeiweißkörper bei Derma-
R. JAROSCHKA tosen. II. Teil: Klinik. *Archiv für Dermatolo-*
gie und Syphilis. 196, 223-255 (1953).
70. SCHUSTER, G. Papierelektrophoretische Untersuchungen der
Serumproteine im Cantharidenblasenexsudat
bei vorwiegend vagotonen und sympathikotonen
Krankheitsbildern. *Medizinische Dissertation.*
München (1952). 26 S.
71. SONNENFELD, A. Zellzusammensetzung des Hautblaseninhaltes
und LEFFKOWITZ, A. und Blutbild. *Klinische Wochenschrift.*
(1930) I. 548-550.
72. STEIGLEDER, G.K. Zur Differentialdiagnose des Pemphigus vul-
garis aus dem Blasengrundausstrich. *Archiv*
für klinische und experimentelle Dermatolo-
gie. 202, 1-9 (1955/56).
73. STOUGHTON, R.B. Enzymatic cytolysis of epithelium by filtrates
of feces from patients with ulcerative colitis.
Science. 116, 37-39 (1952).
74. STROEBE, F. Über die Verteilung der Ketonkörper zwischen
Blut und Blaseninhalt beim Diabetes mellitus.
Zeitschrift für klinische Medizin. 112, 312-
316 (1930).

75. STÜTTGEN, G. Zur Histogenese von Hautblasen beim Menschen in vergleichender Betrachtungsweise bei Dermatosen und im Experiment. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 198, 75-88 (1954).
76. STÜTTGEN, G. Zum Mechanismus der Blasenbildung an der menschlichen Haut. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 200, 475-479 (1955).
77. SZODORAY, L.,
VERTES, B., RACZ, I.
és HORVATH, G. A pemphigus néhány időszerű kérdéséről. Orvosi Hetilap. (1950) 977-982.
78. SZODORAY, L.,
F. VERTES, S. RACZ
und G. HORVATH Über einige aktuelle Fragen der Pathogenese des Pemphigus. Dermatologica. (Basel). 102, 125-135 (1951).
79. TELLER, H. Zur Frage des Penicillinspiegels im Gewebe. Dermatologische Wochenschrift. 121, 537-540 (1950).
80. THEISS, E. Der Blaseninhalt und das Zellbild der Kantharidenblase bei trockenen und feuchten Ekzemformen. Medizinische Dissertation. München. (1952). 22 S.
81. THOMAS, E. und
W. ARNOLD 1. Blaseninhaltstoffe über spezifischen Reaktionen. 2. Hautblasenfüllung. Münchener medizinische Wochenschrift. (1922) 196-197.
82. TSUJI, M. Untersuchungen über den Kantharidinblaseninhalt. II. Kaliumgehalt der Blasenflüssigkeit. Lymphatologia. (Kyoto). (A. A. Kyoto Serie D Nr. 276.) 1, 29-31 (1951).
83. TSUJI, M. Untersuchungen über den Kantaridinblaseninhalt. III. Reststickstoff und Kohlenstoff der Blasenflüssigkeit. Lymphatologia. (Kyoto.) (A. A. Kyoto Serie D. Nr. 278.) 1, 40-48 (1951).
84. URBACH, E. Über den prinzipiellen Unterschied in der chemischen Zusammensetzung von Hautblaseninhalt und intravital entnommenem Hautgewebe. Klinische Wochenschrift. (1929). II. 2094-2096.

85. VAMOS, L.,
F. VERTES und
St. RACZ
Zum Mechanismus der Blasenbildung.
Dermatologica. (Basel). 99, 378-384 (1949).
86. VERHAGEN, A. B.,
J. KOP en A. WEYER
Beschouwingen naar Aanleiding van Penicillin-
ebepalingen in Bloed en Blaarvocht. Neder-
landsch Tijdschrift voor Geneskunde. 92,
4142-4149 (1948).
87. WALTHER, H.
Untersuchungsergebnisse von Blutseren und
Blaseninhalt mittels der Papierelektrophorese.
Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrank-
heiten. 14, 148-149 (1953).
88. WEICHSEL, P. und
Th. DIMMLING
Penicillinbestimmungen in der Punktionsflüs-
sigkeit frisch entstandener Kantharidenblasen.
Arzneimittelforschung. 2, 309-313 (1952).
89. WELLS, C. G. and
C. BABCOCK
Epidermal Protease. The Journal of Investi-
gative Dermatology. (Baltimore). 21, 459-
463 (1953).
90. WINER, H. L. and
C. E. LIPPSCHULTZ
Comparative Study of Histology and Cytology
in vesiculating Eruptions. A. M. A. Archives of
Dermatology and Syphilology. 65, 270-290
(1952).
91. WOHLGEMUTH, J.
und G. SCHERK
Über die Verteilung der Harnsäure zwischen
Blut und Gewebssaft. Klinische Wochenschrift.
(1929). II. 1363-1364.
92. WOYWOOD, C.
Der Gesamthalt und der Gesamteiweißgehalt
der Kantharidenblase bei vorwiegend exsuda-
tiver und vorwiegend produktiver Lungentuber-
kulose. Medizinische Dissertation. München.
(1952). 15 S.
93. WÜNSCHE, H. W.
Das Eiweiß in der Cantharidenblase bei trok-
kenen und nässenden Ekzemen in Vergleich
mit Normalpersonen. Archiv für Dermatolo-
gie und Syphilis. 195, 617-624 (1953).
94. ZAMECNIK, P. C.,
STEPHENSON, M. L. and
COPE, O.
Peptidase activity of lymph and serum after
burns. J. Biol. Chem. 158, 135-144 (1945).

95. ZINGSHEIM, M.
und R. LANGE Differentialdiagnostischer Beitrag zum Thema
Pemphigus und Dermatitis herpetiformis.
Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten. 20, 5-8 (1956).
96. ZIPF, K. Der Stoffwechsel der Purine und Pyrimidine.
FLASCHENTRÄGER, B. und LEHNARZT, E.
Physiologische Chemie. II. 1b. Verlag J.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1954).
877 S.

LEBENS LAUF

Am 21.4.1925 in Mezöbereny (Ungarn) als Sohn eines volksdeutschen Landwirtes geboren. Nach 4 Jahren Volksschule und 8 Jahren Realgymnasium erlangte ich am 25. 6. 1942 die Hochschulreife im Realgymnasium der reformierten Kirche zu Bekes (Ungarn). Das im Wintersemester 1942 in Klausenburg (Ungarn) begonnene Medizinstudium wurde nach dem 4. Semester und nach bestandenem Physikum durch Kriegsdienst und Ausweisung aus Ungarn laut Potsdamer Abkommen bis 1953 unterbrochen. Vom Sommersemester 1953 bis Wintersemester 1956/57 Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Dieses Studium habe ich am 19.12.1956 mit der zahnärztlichen Prüfung in Mainz abgeschlossen.

Gedruckt bei Ditters Bürodienst, Mainz, Augustinerstraße 64-66.

